Aus dem Pharmakologischen Institut der Hansischen Universität
im Universitäts-Krankenhaus Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. K e e s e r

Untersuchung über die Wirkung des indischen Hanfs auf den isolierten Kaninchendünndarm

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität Hamburg

vorgelegt von

HERMANN FOERSTER
Zahnarzt

Hamburg 1939

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Oelkers

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Keeser

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität Hamburg

Dissertationsdruck: A. Preilipper, Hamburg 11, Admiralitätstraße 16

Der indische Hanf wirkt nach Wasicky[1] auf das Zentralnervensystem lähmend, doch sollen die Reflexe und das Bewußtsein lange erhalten bleiben. Zu arzneilichen Zwecken haben Cannabis-Präparate bisher keine Verwendung gefunden, sondern indischer Hanf (Haschisch) gilt als Rauschgift, das zu eigenartigem Traumzustand mit Ideenflucht und Halluzinationen führt.

In den letzten Jahren sind verschiedene Versuche mit dem Anbau von Cannabis indica in Deutschland gemacht worden, und Straub[2] hat gezeigt, daß die hier kultivierten Pflanzen dem persischen Haschisch hinsichtlich des Harzgehaltes nahezu gleichwertig sind. Hierfür spricht übrigens ein eigenartiger Vergiftungsfall[3], der sich vor einigen Jahren in England dadurch ereignete, daß dort angebauter indischer Hanf geraucht wurde.

Versuche über eine Darmwirkung von Cannabis indica sind bislang in der Literatur nicht beschrieben worden. Lediglich Fränkel[4] berichtet, daß größere Dosen von Hanfextrakten Obstipation hervorrufen, und daß bei Diarrhoe dem Cannabinol eine stopfende Wirkung zuzuschreiben sei. Da dem Institut von der Johannes Bürger, Ysatfabrik, Wernigerode a. H. mehrere Hanfextrakte zur Verfügung gestellt wurden, erschien es von Interesse, Untersuchungen über eine eventuelle Darmwirksamkeit der Präparate vorzunehmen.

Ausgeführt wurden die Versuche am isolierten Kaninchendünndarm. Bei den Präparaten, die aus Pflanzen, welche man in Deutschland gezogen hatte, gewonnen worden waren, handelte es sich um Preßsäfte männlicher oder weiblicher Blüten sowie um Alkohol- und Ätherauszüge der Preßsäfte.

Es sollte nun geprüft werden, ob die verschiedenen Präparate einen Einfluß auf den Tonus oder die Peristaltik des isolierten Kaninchendünndarms ausüben würden.

Da es sich herausstellte, daß die Mehrzahl der geprüften Präparate bereits in Verdünnungen 1 : 1000 eine z. T. sehr deutliche Lähmung von Tonus und Peristaltik verursachten, wurde weiterhin geprüft, ob es sich hierbei um reversible oder irreversible Schädigungen des Darmes handele, und ob die darmlähmende Wirkung auf einer Beeinflussung der glatten Darmmuskulatur selbst oder des Nervensystems beruht.

Experimenteller Teil

Die Versuche werden nach der von Magnus[5] vorgeschlagenen Methode vorgenommen.

Als Nährflüssigkeit für den Darm wurde eine Lösung folgender Zusammensetzung benutzt:

9,00 g Natriumchlorid
0,24 g Calciumchlorid
0,21 g Kaliumchlorid
1,00 g Glukose
pro 1000 ccm Aqua dest.

Hierzu wurden unmittelbar vor dem Versuchsbeginn 10 ccm einer fünfprozentigen Natriumbicarbonatlösung hinzugegeben.

Für die Aufzeichnung der Kurven verwandten wir die Apparatur, wie sie in den Dissertationen von Jensen[6] und Hauptmann[7] bereits aus-

führlich beschrieben worden ist. Der Darm befand sich bei den Versuchen stets in 300 ccm der beschriebenen Nährlösung bei einer Temperatur von 38 bis 39°. Durch diese Nährlösung wurde konstant ein schwacher Sauerstoffstrom geleitet.

Dem durch Nackenschlag und nachfolgendem Entbluten getöteten Tier wurde nach Eröffnung der Bauchhöhle ein längeres Stück des Dünndarms, das an beiden Enden abgebunden wurde, entnommen und in ein mit der Nährflüssigkeit gefülltes Vorratsglas gebracht. Für jeden Versuch wurde ein etwa 2½ bis 3 cm langes Stück des Darmes benutzt. Die Darmbewegungen wurden direkt auf eine Schreibfeder übertragen und auf ein Kymographion aufgezeichnet.

Die Hanfpräparate, die bei unseren Versuchen zur Anwendung kamen, waren folgende:

Präparat A = Alkoholischer Auszug der weiblichen Blüten. Alkoholgehalt 59%).

Präparat B = Preßsaft der weiblichen Blüten. (+ 2‰ Nipakombin).

Präparat C = Alkoholischer Auszug der männlichen Blüten. (Alkoholgehalt 59%).

Präparat D = Preßsaft der männlichen Blüten. (+ 2‰ Nipakombin).

Präparat A „neu" = Alkoholischer Auszug weiblicher Blüten (neuere Ernte). (Alkoholgehalt 59%).

Präparat B „neu" = Preßsaft der weiblichen Blüten (neuere Ernte). (+ 2‰ Nipakombin).

Präparat I = Präparat B „neu", kurz auf 75° erhitzt, abfiltriert, das Filtrat 2 : 1 im Vakuum konzentriert, mit 2‰ Nipakombin versetzt.

Präparat K = Präparat B „neu" ausgeäthert, Ätherrückstand in 95prozentigem Alkohol aufgenommen. 1 ccm Hanfpräparat K entspricht 20 ccm B „neu". K ist schwer wasserlöslich.

Präparat F = Präparat A, das nochmals als Lösungsmittel für weibliche Blüten verwandt wurde.

Zu den Präparaten A und B sowie A „neu" und B „neu" ist noch zu bemerken, daß diese Präparate in ihrer Herstellung miteinander identisch sind. A entspricht also A „neu", und B entspricht B „neu". Der Unterschied besteht darin, daß die Präparate A und B aus Pflanzen hergestellt wurden, die man früher geerntet hatte, und die deshalb in ihrem Harzgehalt von den Präparaten A „neu" und B „neu", die aus völlig ausgereiften Hanfpflanzen gewonnen worden waren, übertroffen wurden.

Befunde

Wir untersuchten zuerst, welches der oben genannten Hanfpräparate am stärksten auf den Darm einwirkt, und bei welcher Konzentration eine deutliche Wirkung auf den Darm zu erkennen ist. Es zeigte sich, daß eine Dosis von 0,3 ccm (entsprechend einer Konzentration von 1 : 1000) bei allen Präparaten gerade ausreicht, um die Darmmotilität deutlich zu beeinflussen. Eine Ausnahme machte das Präparat C (alkoholischer Auszug der männlichen Blüten). Denn es erwies sich selbst in Gaben von 1 bis 2 ccm auf 300 ccm Ringerlösung (Konzentration 1 : 300) als unwirksam. Die anderen Präparate zeigten sich annähernd gleich stark wirksam. Doch hatte man den Eindruck, daß die Präparate B „neu" und K am stärksten wirkten.

Bei den Versuchen wurde stets in der Weise verfahren, daß wir das jeweilige Darmstück zunächst mehrere Minuten lang in der Nährlösung arbeiten ließen, bis Tonus und Peristaltik gleichmäßig blieben, und dann mit einer Pipette 0,3 ccm eines der Hanfpräparate hinzufügten. Die Tonussenkung trat dann unmittelbar nach Hinzufügen des Hanfpräparates auf. Bei den meisten Versuchen war außerdem eine Abnahme der Peristaltik festzustellen, die allerdings nicht mit der Regelmäßigkeit wie die Tonussenkung auftrat.

Wurden nun der Nährflüssigkeit in kurz aufeinander folgenden Zeitabständen größere Mengen von Hanfpräparaten zugesetzt, oder ließ man gleich zu Beginn des Versuches eine sehr große Menge (1 bis 2 ccm) auf den Darm einwirken, so traten starke Lähmungserscheinungen auf. Der Tonus sank weit unter die Norm, die Peristaltik hörte gänzlich auf. Es scheint, daß eine Konzentration von 1 : 300 den Darm in seiner Motilität weitgehend schädigt.

In weiteren Versuchen wurde nun geprüft, ob die Wirkung der Hanfpräparate auf den Darm auswaschbar sein würde. Wir ließen hierbei in einer Reihe von Versuchen zunächst je 1 ccm der verschiedenen Hanfpräparate auf den Darm einwirken und warteten, bis die Peristaltik aufgehört hatte und der Tonus sich nicht mehr änderte. Dann ersetzten wir die hanfhaltige Ringerlösung durch frische Nährlösung. Der Tonus des Darmes stieg regelmäßig sofort wieder an, und die Peristaltik nahm, wenn auch langsam, wieder zu. Da sich dieses Verhalten bei allen Versuchen fand, darf man annehmen, daß es sich bei der Wirkung des Hanfs auf den isolierten Darm um keine schweren Zellschädigungen handelt.

Es interessierte nun weiterhin, den feineren Wirkungsmechanismus der darmwirksamen Bestandteile des Hanfs näher zu untersuchen. Hierbei wurde geprüft, in welcher Weise die Hanfwirkung auf den Darm durch andere darmwirksame Substanzen beeinflußt wird. Insbesondere wurde festzustellen versucht, ob die durch Hanf bewirkte Lähmung von Tonus und Peristaltik des Darmes sich leichter durch Mittel, die das Nervensystem erregen (Acetylcholin, Pilocarpin) oder durch Mittel, die direkt auf die glatte Muskulatur des Darmes erregend wirken (Bariumchlorid), würde rückgängig machen lassen.

Vorversuche zeigten zunächst, daß am normalen Darm bei der gewählten Versuchsordnung durch 0,5 ccm einer 0,001prozentigen Acetylcholinlösung oder durch 0,3 ccm einer 0,01prozentigen Lösung von Pilocarpinhydrochlorid regelmäßig eine deutliche Tonussteigerung und Peristaltikzunahme erzielt werden. Kleinere Dosen hatten keine so sichere und deutliche Wirkung. Von einer einprozentigen Bariumchloridlösung mußten 0,3 ccm zu der Nährlösung zugegeben werden, damit ein kräftiger Tonusanstieg erfolgte.

In weiteren Versuchen zeigte es sich nun, daß die durch Zugabe von 0,3 ccm der Hanfpräparate hervorgebrachte starke Tonusabnahme und Peristaltiklähmung durch Zusatz von 0,5 ccm der 0,001prozentigen Acetylcholinlösung oder von 0,3 ccm der 0,01prozentigen Pilocarpinhydrochloridlösung sofort aufgehoben wurden. Der Tonus stieg fast unmittelbar nach Zugabe dieser Mittel stark an, und zwar in vielen Fällen über die vor der Hanfzugabe vorhandene Höhe hinaus. Auch die Peristaltik wurde stark

vermehrt. Es besteht mithin ein ausgesprochener Antagonismus zwischen indischem Hanf und dem am Parasympathikus angreifenden Mitteln Acetylcholin und Pilocarpin. Ließ man umgekehrt zunächst Acetylcholin oder Pilocarpin in den genannten Dosen auf den Darm einwirken, so konnte der Tonus durch Zugabe von 0,3 ccm Hanf meist sofort wieder auf die Norm gesenkt werden.

Im Gegensatz zu der kräftigen Wirkung von Acetylcholin oder Pilocarpin auf den durch indischen Hanf gelähmten Darm war der Einfluß von Bariumchlorid nur sehr gering. So hatte der Zusatz von 0,3 ccm der einprozentigen Bariumchloridlösung keinen Einfluß auf den Tonus, wenn zuvor 0,3 ccm eines Hanfpräparates der Nährlösung zugesetzt worden waren. Auch höhere Gaben von Bariumchlorid hatten gewöhnlich keine bessere Wirkung. Die Peristaltik hingegen wurde meistens etwas verbessert. Eigenartigerweise wurde bei dem Präparat B „neu" durch Bariumchlorid stets auch eine deutliche Tonuszunahme erzielt.

Da es sich bei weiteren Versuchen zeigte, daß es leicht gelingt, die durch 0,3 ccm einer einprozentigen Bariumchloridlösung bewirkte starke Tonuszunahme durch Zusatz von nur 0,3 ccm eines der als wirksam befundenen Hanfpräparate aufzuheben, so daß schließlich völlige Erschlaffung und Erlöschen der Peristaltik des Darmes eintritt, darf man annehmen, daß der Angriffspunkt der Hanfpräparate sich wohl hauptsächlich auf die Darmmuskulatur konzentriert.

Einige Versuche mit Papaverin, einer darmwirksamen Substanz, die ebenfalls an der glatten Muskulatur des Darmes angreift, zeigten, daß es weitgehend in seiner Wirkung und in seinem Verhalten gegenüber Acetylcholin, Pilocarpin und Bariumchlorid den Hanfpräparaten ähnelt. Zugaben von 0,5 ccm einer 0,5prozentigen Papaverinlösung zur Nährlösung zeigten in gleicher Weise Abnahme von Tonus und Peristaltik wie 0,3 ccm der Hanfpräparate.

In gleicher Weise wie bei den Hanfpräparaten ließ sich die Wirkung von Papaverin auf den Darm sofort durch Acetylcholin oder Pilocarpin kompensieren, während Bariumchlorid lediglich die Peristaltik zu verstärken vermochte, während der durch Papaverin hervorgerufene Tonusabfall nicht behoben wurde.

Da nun die meisten Hanfpräparate einen nicht unerheblichen Prozentsatz an Alkohol enthielten, so blieb noch zu untersuchen übrig, ob vielleicht der Alkohol eine Wirkung auf den isolierten Darm zu entfalten vermag. Wir ließen daher 15prozentigen Alkohol in steigenden Mengen (Einzeldosis bis 2 ccm) auf den in Ringerlösung arbeitenden Darm einwirken. Die Versuche verliefen völlig negativ. Weder eine Abnahme der Peristaltik noch eine Tonussenkung waren festzustellen.

Zum Schluß wurden noch einige Versuche am lebenden Tier (Kaninchen) gemacht. Vorversuche zeigten, daß perorale Gaben von 4 bis 10 ccm Ricinusöl pro kg Körpergewicht bei den Tieren eine starke Diarrhoe erzeugten, die meist vier Stunden nach der Eingabe begann und etwa einen halben Tag anhielt. Wurden den Tieren drei, fünf und sieben Stunden nach der Ricinusölverabfolgung je 10 ccm B „neu" pro kg peroral eingegeben, so trat nur nach den höheren Ricinusölgaben (6 bis 10 ccm pro kg) eine Diarrhoe auf, die aber deutlich leichter verlief als bei den Kontrolltieren.

Zusammenfassung

Bei der Prüfung einer Reihe von Extrakten aus indischem Hanf wurde gefunden, daß diese Stoffe enthalten, die in verhältnismäßig geringen Konzentrationen am isolierten Kaninchendünndarm eine Tonusherabsetzung und Peristaltikabnahme bewirken. Die genannten Wirkungen erwiesen sich als leicht auswaschbar. Die darmlähmende Wirkung des indischen Hanfes ließ sich durch Acetylcholin und Pilocarpin, nicht ganz dagegen durch Bariumchlorid aufheben.

LITERATUR

1 *Wasicky:* Pharmakognosie, S. 53.
2 *W. Straub:* Münch. med. Wschr. 1, 1928.
3 Sammlg. v. Vergiftungsfällen, Bd.7, 1936.
4 *Fränkel:* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., 49, 266, 1903.
5 *Magnus:* Arch. f .d. ges. Physiol., 102, 123, 1904.
6 *Jensen:* Dissertation, Hamburg 1938.
7 *Hauptmann:* Dissertation, Hamburg 1938.

Zum Schluß möchte ich es nicht versäumen Herrn Prof. Dr. Oelkers für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit herzlichst zu danken.

LEBENSLAUF

Am 4. Oktober 1912 wurde ich als Sohn des Bezirksrevisors H. Foerster in Posen geboren. Von Ostern 1923 bis Ostern 1934 besuchte ich das humanistische Gymnasium in Aurich. Wintersemester 1934/35 begann ich in Hamburg mit dem Studium der Zahnheilkunde und machte hier im Frühjahr 1936 mein Physikum. Im Jahre 1938 bestand ich das Staatsexamen.

Hermann Foerster